

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*)

2.1.1 Klasifikasi Tanaman Kayu Manis

Kayu manis (*Cinnamomum burmannii* (Nees & T. Nees) Blume) merupakan salah satu komoditas perkebunan utama di Provinsi Sumatera Barat. Wilayah ini telah dikenal sebagai sentra ekspor kayu manis sejak abad ke-18, dengan kawasan produksi terbesar berada di Kabupaten Agam dan Kabupaten Tanah Datar (Yuwanda et al., 2023).



Gambar 1. Akar Kayu Manis (Dokumemtasi Pribadi, 2025)

Klasifikasi Tanaman Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) (Yin xiāng, 2025).

Kingdom : *Plantae*
Divisi : *Tracheophyta*
Kelas : *Magnoliopsida*
Ordo : *Laurales*

Famili : *Lauraceae*
Genus : *Cinnamomum*
Spesies : *Cinnamomum burmannii*

2.1.2 Nama Daerah Kayu Manis

Berbagai daerah di Indonesia memiliki sebutan lokal untuk tanaman kayu manis. Di wilayah Sumatera, tanaman ini dikenal dengan nama holim, modang siak-siak dalam bahasa Batak, serta madang kulit manih dalam bahasa Minang. Di Pulau Jawa, penyebutannya juga beragam seperti huru mentek dan kiamis dalam bahasa Sunda, serta kanyengar di Kangean. Sementara itu, di wilayah Nusa Tenggara, kayu manis disebut kesingaar, cingar di Bali, onte di suku Sasak, kaninggu di Sumba, dan puundinga di Flores (Depkes RI, 2017).

2.1.3 Morfologi

Cinnamomum burmannii termasuk dalam famili Lauraceae dan banyak tumbuh di wilayah tropis maupun subtropis. Tanaman ini berupa pohon dengan tinggi sekitar 5–15 meter, memiliki kulit batang berwarna abu-abu tua dengan aroma khas, serta kayu berwarna merah coklat muda. Daunnya merupakan daun tunggal yang teksturnya kaku seperti kulit, tersusun berseling, dengan tangkai daun sepanjang 0,5–1,5 cm. Ciri khas daun kayu manis adalah adanya tiga tulang daun yang melengkung, bentuk daun elips memanjang berukuran 4–14 cm (panjang) dan 1,5–6 cm (lebar), berujung runcing, tepinya rata, permukaan atas licin berwarna hijau, sedangkan bagian bawah tampak bertepung dan agak keabu-abuan. Daun muda biasanya berwarna merah pucat.

Bunganya termasuk bunga sempurna (berkelamin dua) dan berwarna kuning (Safratilofa, 2016). Selain itu, *Cinnamomum burmannii* memiliki bagian tumbuhan yang berfungsi dalam penyerapan dan pengelolaan zat hara, yaitu organ vegetatif atau organ pertumbuhan (*Organum untritivum*) yang terdiri dari akar. Organ ini berperan penting dalam mendukung pertumbuhan serta kelangsungan hidup tanaman (Yudiyanto *et al.*, 2021).

2.1.4 Sinonim

Cinnamomum burmannii memiliki beberapa sinonim botani yang tercatat dalam literatur, antara lain *Laurus burmannii* Blume (Fern, 2014).

2.1.5 Senyawa Kimia

Senyawa kimia metabolit sekunder yang ditemukan dalam ekstrak akar kayu manis diketahui mengandung komponen fenolik dan flavonoid serta camphor yang dapat mencapai sekitar 60% yang berperan penting dalam aktivitas biologisnya (Sharifi-rad *et al.* , 2021). Selain itu, tanaman ini memiliki hasil isolasi senyawa murni yaitu *cinnamaldehyde*, *quercetin*, *kaempferol*, α -*pinene*, *camphene*, β -*pinene*, *sabinene*, α -*myrcene*, α -*phellandrene*, β -*cymene*, *D-limonene*, *eucalyptol*, *salicylaldehyde*, *terpinolene*, *linalool*, β -*fenchol*, *cis-2-menthenol*, *camphor*, *endo-borneol*, *4-terpineol*, α -*terpineol*, α -*citral*, *geraniol*, *bornyl acetate*, *carvacrol*, α -*ylangene*, *caryophyllene*, *coumarin*, *E-cinnamyl acetate*, *humulene*, *muurolene*, *D-germacrene*, δ -*guaiene*, δ -*cadinene*, *elemol*, *nerolidol*, β -*spathulenol*, *epoxycaryophyllene*, *guaiol*, β -*eudesmol*, γ -*eudesmol*, dan *bulnesol* (Astuti *et al.* , 2022 ; Liu *et al.* , 2021).

2.1.6 Khasiat

A. Secara Tradisional

Beberapa spesies *Cinnamomum* seperti *C. burmannii*, *C. iners*, *C. porrectum*, *C. rhynchophyllum*, dan *C. soegengii* dimanfaatkan sebagai rempah dan bahan penambah cita rasa makanan. Selain penggunaan kulit batangnya, minyak atsiri hasil distilasi kayu manis juga sering dipakai sebagai pewangi dalam makanan dan minuman. Kulit batang *C. burmannii* secara tradisional digunakan untuk mengatasi diare dan malaria, sedangkan *C. politum* biasanya dicampur ke dalam minuman hangat untuk meningkatkan stamina dan meredakan nyeri otot. Daun serta pasta kulit *C. crassinervium* biasanya digunakan untuk mengobati sakit kepala, dan daun *C. rhynchophyllum* maupun *C. soegengii* dipakai untuk mengatasi gangguan pencernaan dan keracunan makanan (Kumar *et al* ., 2019).

Rebusan akar *C. javanicum* digunakan untuk mengurangi kelelahan dan nyeri dada, sedangkan *C. crassinervium* dikenal sebagai ramuan tradisional untuk sakit perut. Akar *C. iners*, *C. porrectum*, dan *C. subcuneatum* direbus dan airnya biasa diberikan kepada ibu setelah melahirkan atau untuk menurunkan demam. Selain itu, akar *C. subcuneatum* digunakan untuk meredakan nyeri sendi akibat rematik (Kumar *et al* ., 2019).

B. Secara in vivo dan in vitro

Berdasarkan berbagai hasil isolasi senyawa bioaktifnya, kayu manis menunjukkan aktivitas farmakologis yang relevan untuk pengembangan obat. Bagian

kulit batang, daun, dan akar kayu manis telah terbukti memiliki efek karminatif, diaforetik, serta analgesik, dan secara in vitro maupun in vivo menunjukkan potensi dalam mengatasi beberapa gangguan kesehatan seperti asam urat, diare, gastritis, asma, dan ikterus. Selain itu, sejumlah penelitian juga melaporkan bahwa kayu manis mampu menurunkan kadar glukosa darah, salah satu studi di Swedia menemukan bahwa konsumsi satu sendok makan bubuk kayu manis sebelum makan dapat menekan peningkatan glukosa postprandial dengan menghambat penyerapan gula pada dinding usus (Yuwanda *et al.* ., 2023).

2.2 Diabetes Melitus

2.2.1 Pengertian Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolik yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah secara menetap. Penyakit ini terdiri atas beberapa jenis, dengan diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2 sebagai bentuk yang paling sering ditemukan. Dalam proses pencernaan, makanan diuraikan menjadi zat-zat sederhana, di mana karbohidrat akan dipecah menjadi glukosa. Glukosa berperan sebagai sumber energi utama bagi sel-sel tubuh. Agar dapat dimanfaatkan, glukosa harus berpindah dari aliran darah ke dalam sel, proses yang dibantu oleh hormon insulin. Insulin diproduksi oleh pankreas dan dilepaskan ketika kadar glukosa darah meningkat, misalnya setelah makan, untuk memberi sinyal kepada sel-sel tubuh agar menyerap glukosa dan menggunakannya sebagai energi (Depkes RI, 2024).

Diabetes melitus (DM) merupakan sekelompok gangguan metabolik yang ditandai oleh meningkatnya kadar glukosa darah secara kronis. Selain hiperglikemia, diabetes juga berkaitan dengan gangguan metabolisme lemak dan protein (DiPiro, 2023)

2.2.2 Epidemiologi Diabetes Melitus

Kasus penyakit tidak menular terus meningkat di dunia maupun di Indonesia, termasuk diabetes melitus (DM) pada anak, baik tipe 1 maupun tipe 2. Angka kejadian DM tipe 1 terus bertambah, sementara meningkatnya prevalensi obesitas pada anak dan remaja juga berkontribusi pada bertambahnya kasus DM tipe 2. DM tipe 2 pada usia muda umumnya muncul pada dekade kedua kehidupan dengan usia median sekitar 13,5 tahun, dan jarang terjadi sebelum pubertas. Sebagian besar anak dengan DM tipe 2 memiliki riwayat keluarga. Skrining glukosuria terbukti cukup efektif sebagai deteksi awal, dengan prevalensi 1,7% pada anak usia 6–12 tahun di Bali (Kemenkes, 2024).

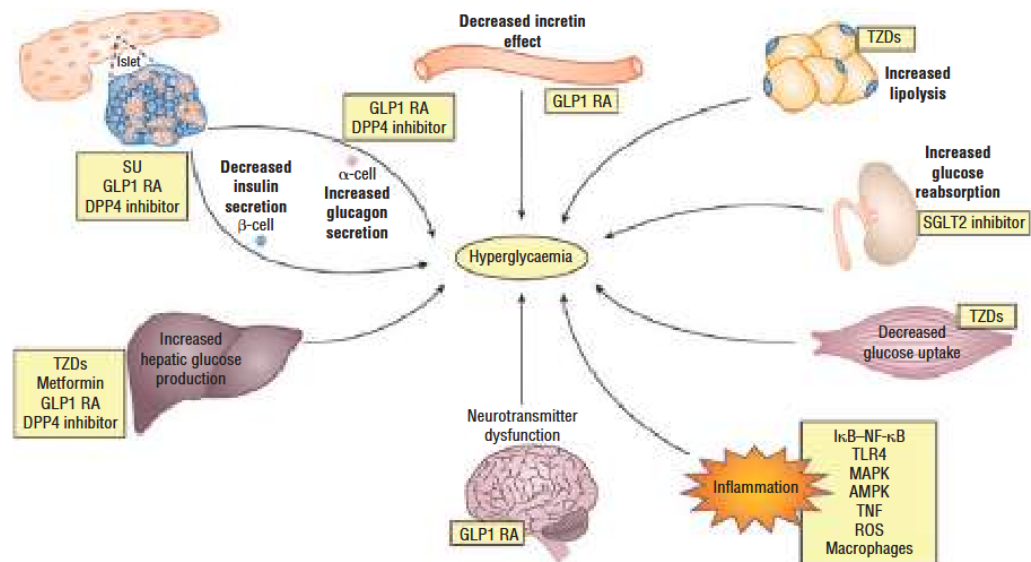
Faktor genetik dan lingkungan berperan penting dalam terjadinya DM tipe 1. Meski 80% kasus baru tidak memiliki riwayat keluarga, pola HLA tertentu diketahui meningkatkan kerentanan. Namun, faktor lingkungan seperti infeksi virus atau paparan toksin tetap diperlukan untuk memicu munculnya gejala. Risiko DM tipe 1 pada kembar identik kurang dari 40%, sedangkan pada saudara kandung adalah 4% pada usia 20 tahun dan 9,6% pada usia 60 tahun, lebih tinggi dibandingkan risiko populasi umum yang sekitar 0,5% (Kemenkes, 2024).

2.2.3 Patogenesis Diabetes Melitus

Diabetes melitus tipe 1 (T1DM), yang dulu dikenal sebagai insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) atau *juvenile onset* diabetes, mencakup sekitar 5–10% dari seluruh kasus diabetes. T1DM merupakan penyakit autoimun, di mana sel T tubuh menghancurkan sel β pankreas sehingga terjadi kekurangan insulin dan berujung pada hiperglikemia. Proses autoimun ini dipengaruhi oleh kombinasi faktor genetik dan lingkungan. Laju kerusakan sel β bisa sangat cepat, terutama pada bayi, anak, dan remaja (*juvenile onset*), atau berkembang lebih pelan pada orang dewasa (onset lambat) (Banday *et al.*., 2020).

Sementara itu, diabetes melitus tipe 2 (T2DM), yang sebelumnya disebut non-insulin-dependent diabetes mellitus atau diabetes onset dewasa. T2DM ditandai oleh dua masalah utama terkait insulin, yaitu resistensi insulin dan gangguan fungsi sel β . Resistensi insulin terjadi ketika jaringan perifer seperti otot, hati, dan jaringan lemak tidak lagi merespons insulin dengan baik. Pada fase awal penyakit, sel β berusaha mengimbangi keadaan tersebut dengan meningkatkan produksi insulin sehingga terjadi hiperinsulinemia. Namun, seiring waktu, peningkatan sekresi insulin tidak lagi mampu menutupi penurunan sensitivitas insulin, sementara fungsi sel β juga mulai menurun, sehingga kadar glukosa tidak lagi dapat dipertahankan dalam batas normal dan muncul hiperglikemia. Meskipun kadar insulin menurun, pada sebagian besar kasus T2DM jumlah insulin yang tersisa masih cukup untuk mencegah ketoasidosis diabetik (KAD), kecuali pada kondisi stres berat seperti infeksi atau penggunaan obat tertentu

(misalnya SGLT2 inhibitor, kortikosteroid, dan antipsikotik generasi kedua) (Banday *et al* ..2021).



Gambar 2. Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2 (DiPiro, 2023).

Pada pankreas, sel β mengalami penurunan kemampuan menghasilkan insulin, sementara sel α justru meningkatkan sekresi glukagon sehingga hati memproduksi lebih banyak glukosa. Hati sendiri turut berkontribusi melalui peningkatan produksi glukosa, terutama melalui glukoneogenesis. Di sisi lain, jaringan otot menunjukkan penurunan pengambilan glukosa akibat resistensi insulin, sedangkan jaringan lemak mengalami peningkatan lipolisis yang menghasilkan asam lemak bebas dan memperburuk resistensi insulin. Ginjal juga memperparah hiperglikemia melalui peningkatan reabsorpsi glukosa melalui transporter SGLT2. Gangguan pada saluran cerna menyebabkan penurunan efek incretin, sehingga respons insulin setelah makan

menjadi tidak optimal. Selain itu, otak mengalami disfungsi neurotransmitter yang mengganggu regulasi nafsu makan dan kontribusi metabolik lainnya. Inflamasi kronis turut memperburuk kondisi ini karena jalur-jalur seperti NF- κ B, TLR4, MAPK, AMPK, TNF- α , dan ROS meningkatkan resistensi insulin. Kombinasi dari berbagai faktor ini membentuk gambaran patofisiologi kompleks yang menyebabkan hiperglikemia kronis pada diabetes tipe 2 (DiPiro *et al.* ., 2023).

2.2.4 Klasifikasi Diabetes Melitus

Tabel 1. Klasifikasi DM menurut ADA (2023) dan Conget (2002)

Tipe Diabetes	Keterangan
Diabetes Mellitus Tipe 1	- Autoimun: destruksi sel β oleh proses imunologis. - Idiopatik: penyebab tidak diketahui.
Diabetes Mellitus Tipe 2	- Resistensi insulin lebih dominan dibandingkan gangguan sekresi hormon. - Defek sekresi insulin predominan pada kondisi adanya resistensi insulin.
Jenis Lain Diabetes Mellitus	A. Kelainan genetik fungsi sel β 1. Kelainan kromosom 12, HNF-1α (MODY 3) 2. Kromosom 7, glukosidase (MODY 2) 3. Kromosom 20, HNF-4α (MODY 1) 4. DNA mitokondria B. Kelainan genetik kerja insulin 1. Resistensi insulin tipe A 2. Leprechaunism 3. Rabson-Mendenhall syndrome

	4. Lipodystrophic diabetes C. Penyakit pankreas eksokrin 1. Pankreatitis 2. Pankreatektomi/trauma 3. Neoplasia 4. Cystic fibrosis 5. Hemochromatosis 6. Fibrocalculous pancreatopathy D. Endokrinopati 1. Acromegaly 2. Cushing syndrome 3. Glucagonoma 4. Pheochromocytoma 5. Hipertiroidisme 6. Somatostatinoma 7. Aldosteronoma E. Diinduksi obat atau kimia 1. Vacor 2. Pentamidine 3. Nicotinic acid 4. Glucocorticoids 5. Thyroid hormones 6. Diazoxide 7. β-adrenergic agonists 8. Thiazides
--	--

	9. Dilantin 10. α-interferon F. Infeksi 1. Congenital rubella 2. Cytomegalovirus G. Bentuk autoimun yang jarang 1. Stiff-man syndrome 2. Antibodi terhadap reseptor insulin H. Sindrom lain terkait diabetes 1. Down syndrome 2. Klinefelter syndrome 3. Turner syndrome 4. Wolfram syndrome 5. Friedreich ataxia 6. Huntington chorea 7. Lawrence-Moon-Biedel syndrome 8. Myotonic dystrophy 9. Porphyria 10. Prader-Willi syndrome
Diabetes Melitus Gestasional (GDM)	Diabetes yang pertama kali terdiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan, tidak termasuk diabetes yang sudah ada sebelum hamil

2.2.5 Gejala Diabetes Melitus

Gejala diabetes umumnya muncul secara bertahap dan dapat memengaruhi berbagai fungsi tubuh. Penderita biasanya lebih sering buang air kecil dari biasanya, merasa sangat haus, serta mudah lapar meskipun sudah makan. Selain itu, tubuh sering terasa lelah dan penglihatan menjadi kabur. Infeksi juga lebih mudah terjadi, dan luka sering kali membutuhkan waktu lebih lama untuk sembuh. Pada diabetes tipe 1, dapat muncul penurunan berat badan meskipun penderitanya makan lebih banyak. Sementara pada diabetes tipe 2, beberapa orang mengalami kesemutan, nyeri, atau mati rasa pada tangan maupun kaki akibat gangguan saraf perifer (ADA, 2020).

Manifestasi klinis yang paling umum pada diabetes melitus dikenal sebagai gejala klasik 3P, yaitu poliuria, polidipsia, dan polifagia. Poliuria adalah kondisi sering buang air kecil, terutama pada malam hari, yang terjadi karena tingginya kadar glukosa darah menyebabkan ginjal mengeluarkan lebih banyak air melalui urine. Kehilangan cairan yang berlebihan ini kemudian memicu rasa haus yang terus-menerus atau disebut polidipsia. Di sisi lain, meskipun kadar glukosa dalam darah tinggi, glukosa tidak dapat dimanfaatkan secara optimal oleh sel tubuh akibat kurangnya insulin atau gangguan kerja insulin. Akibatnya, tubuh mengalami kekurangan energi sehingga timbul rasa lapar yang berlebihan atau polifagia (Suryanti *et al* ., 2025)

2.2.6 Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis diabetes dilakukan dengan menggunakan batas nilai glukosa darah tertentu yang dapat membedakan individu dengan kadar gula normal, pradiabetes

(termasuk gangguan glukosa puasa/IFG dan gangguan toleransi glukosa/IGT), serta diabetes. Batas nilai ini ditetapkan berdasarkan tingkat glukosa darah yang terbukti meningkatkan risiko komplikasi mikrovaskular. Berdasarkan berbagai studi, risiko retinopati meningkat secara konsisten pada kadar glukosa puasa di atas 116 mg/dL (6,4 mmol/L), glukosa dua jam setelah tes toleransi glukosa di atas 185 mg/dL (10,3 mmol/L), serta kadar A1C lebih dari 6,0% (41–42 mmol/mol) (DiPiro *et al.*., 2023).

Jika metode pemeriksaan yang digunakan sudah tersertifikasi NGSP, maka A1C dianggap sebagai pemeriksaan yang paling logis untuk menegakkan diagnosis diabetes karena mampu menggambarkan paparan glukosa dalam 2–3 bulan terakhir, berbeda dengan pemeriksaan glukosa yang hanya mencerminkan kondisi satu waktu. Pemeriksaan A1C juga lebih praktis karena tidak memerlukan puasa dan tersedia secara luas. Nilai A1C 6,0% sampai 6,4% (42–46 mmol/mol) menunjukkan peningkatan risiko terjadinya diabetes hingga sepuluh kali lipat, meskipun belum tentu secara konsisten menggambarkan adanya gangguan glukosa puasa atau toleransi glukosa. Terdapat pula perbedaan kecil nilai A1C normal antar ras. Menariknya, jumlah orang dengan diabetes yang terdeteksi melalui A1C $\geq 6,5\%$ lebih sedikit dibandingkan jika menggunakan glukosa puasa ≥ 126 mg/dL, meskipun praktisi kesehatan cenderung lebih sering menegakkan diagnosis berdasarkan nilai A1C. Walaupun A1C $\geq 6,5\%$ merupakan metode yang paling nyaman dan cukup sensitif dalam mendiagnosis diabetes melitus, terdapat tiga kriteria lain yang juga dapat digunakan pada pasien dewasa non-hamil. Pada pasien yang menunjukkan gejala hiperglikemia dan memiliki

glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L), diagnosis dapat ditegakkan tanpa perlu pemeriksaan ulang (DiPiro *et al.* , 2023).

Pemantauan kadar glukosa atau A1C secara berkala dapat membantu mengidentifikasi pasien yang berisiko berkembang menjadi diabetes maupun mereka yang kondisinya stabil. Pasien dengan kenaikan kecil kadar glukosa atau A1C seiring waktu perlu dipantau lebih ketat karena cenderung mengalami progresi menuju diabetes melitus. Namun, perlu diperhatikan bahwa pemeriksaan A1C dapat terpengaruh oleh kondisi seperti anemia atau hemoglobinopati tertentu, sehingga pada pasien dengan kondisi tersebut sebaiknya digunakan kriteria diagnosis berdasarkan glukosa plasma (DiPiro *et al.* , 2023).

Tabel 2. Kriteria Diagnosis Diabetes (Dipiro *et al.*, 2023)

No.	Kriteria	Batas Nilai	Keterangan
1	A1C	$\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol)	Pemeriksaan harus dilakukan dengan metode yang tersertifikasi NGSP dan distandardisasi sesuai DCCT.
2	Glukosa plasma puasa (FPG)	≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L)	Puasa minimal 8 jam (tidak ada kalori masuk).
3	Glukosa 2 jam setelah OGTT	≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)	Menggunakan larutan glukosa 75 g sesuai pedoman WHO.
4	Glukosa plasma sewaktu (Random)	≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)	Hanya berlaku jika pasien menunjukkan gejala klasik hiperglikemia atau sedang mengalami krisis hiperglikemik.

2.2.7 Pengobatan Diabetes Melitus

a) Terapi Non Farmakologi

Terapi nonfarmakologis pada diabetes meliputi pengaturan nutrisi (MNT), aktivitas fisik, serta edukasi pengelolaan diabetes (DSME/S).

1. Semua pasien memerlukan pendekatan ini sebagai dasar terapi. MNT menekankan pola makan yang disesuaikan secara individual karena tidak ada diet khusus diabetes. Pasien dianjurkan mengatur kalori dan karbohidrat, membatasi lemak jenuh, mengonsumsi makanan bergizi, serta menurunkan berat badan minimal 5% bila overweight atau obesitas. Menghitung dan memilih sumber karbohidrat yang sehat seperti sayur, buah, biji utuh, dan makanan tinggi serat penting untuk menjaga kestabilan gula darah, sementara makanan manis sebaiknya dibatasi (Dipiro *et al.* , 2023).
2. Aktivitas fisik sangat bermanfaat karena meningkatkan sensitivitas insulin, menurunkan risiko penyakit jantung, dan membantu kontrol berat badan; targetnya adalah minimal 150 menit olahraga intensitas sedang per minggu dan latihan kekuatan dua kali seminggu (Dipiro *et al.* , 2023).
3. Edukasi diabetes (DSME/S) juga krusial agar pasien mampu mengelola penyakitnya secara mandiri melalui perilaku sehat seperti makan teratur, aktif bergerak, memantau gula darah, mematuhi obat, dan mengurangi faktor risiko. Pendekatan kolaboratif antara pasien dan tenaga kesehatan sangat penting dalam mencegah komplikasi jangka panjang (Dipiro *et al.* , 2023).

b) Terapi Farmakologi

1. Insulin

Insulin merupakan hormon peptida yang diproduksi oleh sel β pankreas melalui proses pemecahan proinsulin menjadi insulin aktif dan C-peptida. Hormon ini berperan penting dalam menjaga keseimbangan kadar glukosa darah dengan membantu masuknya glukosa ke dalam sel, terutama pada jaringan otot dan lemak, untuk digunakan sebagai sumber energi. Selain itu, insulin juga menghambat pembentukan glukosa di hati (glukoneogenesis) serta meningkatkan penyimpanan glukosa dalam bentuk glikogen. Pada diabetes melitus, produksi insulin yang menurun atau terjadinya resistensi insulin menyebabkan glukosa tidak dapat dimanfaatkan secara optimal sehingga kadar glukosa darah meningkat (Dipiro *et al.* , 2023).

Terapi insulin digunakan untuk menggantikan atau melengkapi kekurangan insulin endogen sehingga kadar glukosa darah dapat dikendalikan. Dibandingkan obat antidiabetes lainnya, insulin memiliki kemampuan menurunkan kadar glukosa darah secara efektif karena dosisnya dapat disesuaikan dengan kebutuhan masing-masing pasien. Meskipun demikian, penggunaan insulin juga dapat menimbulkan beberapa efek samping, seperti hipoglikemia, peningkatan berat badan, dan reaksi pada tempat penyuntikan. Oleh karena itu, pemilihan jenis insulin, dosis, serta cara penggunaannya perlu disesuaikan dengan kondisi klinis setiap pasien. Jenis insulin berdasarkan lama kerja, dosis umum, dan cara penggunaannya disajikan pada Tabel (Dipiro *et al.* , 2023)

Tabel 3. Penjelasan Jenis-Jenis Insulin (Dipiro et al., 2023).

Jenis Insulin	Contoh	Onset Kerja	Lama Kerja	Cara Penggunaan
Kerja cepat (Rapid-acting)	Lispro, Aspart, Glulisine	10–30 menit	3–5 jam	Disuntikkan sesaat sebelum atau segera setelah makan untuk mengontrol kenaikan glukosa darah setelah makan.
Kerja pendek (Short-acting)	Regular insulin	30–60 menit	5–8 jam	Disuntikkan sekitar 30 menit sebelum makan sebagai insulin prandial.
Kerja menengah (Intermediate-acting)	NPH (Neutral Protamine Hagedorn)	1–2 jam	12–18 jam	Digunakan sebagai insulin basal, umumnya diberikan 1–2 kali sehari.
Kerja panjang (Long-acting)	Glargine U-100, Detemir	1–2 jam	Hingga 24 jam	Diberikan 1 kali sehari untuk mempertahankan kadar glukosa darah basal.
Kerja sangat panjang (Ultra long-acting)	Glargine U-300, Degludec U-100/U-200	±1 jam	>24–42 jam	Diberikan 1 kali sehari dengan efek stabil dan risiko hipoglikemia lebih rendah.

2. Biguanid

Metformin adalah satu-satunya obat golongan biguanida yang tersedia di Amerika Serikat. Metformin bekerja terutama dengan mengurangi produksi glukosa di hati (glukoneogenesis) melalui aktivasi AMP-activated protein kinase (AMPK). Selain itu, metformin meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan perifer, terutama otot rangka, sehingga pengambilan glukosa oleh sel menjadi lebih optimal. Berbagai penelitian juga menunjukkan bahwa sebagian efek metformin terjadi melalui mekanisme di saluran cerna, meskipun mekanisme tersebut masih terus diteliti. Berbeda dengan golongan sulfonilurea, metformin tidak merangsang sekresi insulin secara langsung dari sel β pankreas sehingga risiko terjadinya hipoglikemia lebih rendah (Dipiro *et al.* , 2023).

Metformin dinilai sebagai obat lini pertama untuk diabetes tipe 2 karena efektif menurunkan gula darah, risiko hipoglikemia rendah, tidak menyebabkan kenaikan berat badan (bahkan bisa menurunkan 2–3 kg), harganya murah, dan aman dalam jangka panjang. Metformin dapat menurunkan A1C sekitar 1,5–2% dan menurunkan gula darah puasa sekitar 60–80 mg/dL pada pasien baru dengan A1C sekitar 9%. Obat ini juga memiliki efek baik pada profil lipid, seperti menurunkan trigliserida dan LDL sebesar 8–15% serta sedikit meningkatkan HDL sebesar 2% (Dipiro *et al.* , 2023).

Metformin tersedia dalam bentuk immediate-release (IR) yang umumnya diberikan dua kali sehari dan extended-release (XR) yang dapat diberikan satu hingga dua kali sehari. Dosis awal yang sering digunakan adalah 500 mg sekali sehari bersama atau setelah makan untuk mengurangi gangguan saluran cerna. Selanjutnya dosis dapat

ditingkatkan secara bertahap hingga dosis efektif, yaitu 1.000 mg dua kali sehari atau 2.000 mg per hari untuk sediaan extended-release, sesuai respons pasien (Dipiro *et al* ., 2023).

Efek samping yang paling sering terjadi adalah gangguan saluran cerna seperti diare, perut kembung, atau mual. Efek ini biasanya ringan, bersifat sementara, dan dapat dikurangi dengan cara meningkatkan dosis secara bertahap serta mengonsumsi metformin bersama makanan. Kasus asidosis laktat akibat metformin sangat jarang dan biasanya terjadi pada pasien dengan kondisi berat, seperti gangguan ginjal akut, hipoperfusi jaringan, konsumsi alkohol berlebihan, gagal jantung akut, atau gangguan hati. Gejalanya tidak spesifik, mirip flu, dan diagnosis ditegakkan dengan pemeriksaan laboratorium (Dipiro *et al* ., 2023).

3. Penghambat Ko-transporter Natrium-Glukosa Tipe 2.

SGLT-2 inhibitor merupakan golongan obat antidiabetes oral yang bekerja dengan menghambat protein SGLT-2 di ginjal, sehingga penyerapan kembali glukosa ke dalam darah berkurang dan lebih banyak glukosa dikeluarkan melalui urin. Mekanisme ini mampu menurunkan kadar glukosa darah tanpa bergantung pada insulin, sehingga tetap efektif meskipun fungsi insulin menurun. Beberapa obat yang termasuk golongan ini adalah canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, dan ertugliflozin. Selain membantu mengontrol kadar glukosa darah, SGLT-2 inhibitor juga dapat menurunkan berat badan dan tekanan darah ringan akibat meningkatnya pengeluaran glukosa dan cairan melalui urin. Oleh karena itu, obat ini sering digunakan

pada pasien diabetes melitus tipe 2, terutama yang memiliki risiko penyakit kardiovaskular, gagal jantung, atau penyakit ginjal kronis (Dipiro *et al.* , 2023).

Meskipun memiliki berbagai manfaat, penggunaan SGLT-2 inhibitor dapat menimbulkan beberapa efek samping, terutama infeksi saluran kemih dan infeksi jamur pada area genital akibat meningkatnya kadar glukosa dalam urin. Selain itu, obat ini dapat menyebabkan peningkatan frekuensi buang air kecil, dehidrasi, pusing, dan hipotensi karena efek diuretik osmotiknya. Pada kondisi tertentu, penggunaan SGLT-2 inhibitor juga dikaitkan dengan risiko ketoasidosis diabetik, terutama pada pasien dengan defisiensi insulin atau gangguan fungsi ginjal. Oleh karena itu, fungsi ginjal dan kondisi hidrasi pasien perlu dipantau selama terapi, serta penggunaan obat harus disesuaikan dengan kondisi klinis masing-masing pasien (Dipiro *et al.* , 2023).

4. Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4)

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor merupakan golongan obat antidiabetes oral yang bekerja dengan menghambat enzim DPP-4 sehingga hormon incretin, yaitu glucagon-like peptide-1 (GLP-1) dan glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP), bertahan lebih lama di dalam tubuh. Peningkatan kadar kedua hormon tersebut akan merangsang sekresi insulin dan menekan pelepasan glukagon ketika kadar glukosa darah meningkat, sehingga membantu menurunkan kadar glukosa darah. Obat yang termasuk golongan ini antara lain sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, dan alogliptin yang umumnya diberikan satu kali sehari secara oral. DPP-4 inhibitor memiliki risiko hipoglikemia yang rendah, tidak memengaruhi berat badan secara

bermakna, serta memiliki tolerabilitas yang baik sehingga sering digunakan sebagai terapi lini kedua atau ketiga pada diabetes melitus tipe 2, terutama pada pasien yang perlu menghindari hipoglikemia atau peningkatan berat badan (Dipiro *et al* ., 2023).

Secara umum, DPP-4 inhibitor memiliki efek penurunan gula darah sedang, dengan penurunan A1C sekitar 0,5–0,9%. Obat-obat dalam golongan ini memiliki efektivitas yang mirip. Dalam pedoman ADA, obat ini biasanya menjadi terapi lini kedua atau ketiga, terutama bagi pasien yang ingin menghindari hipoglikemia atau kenaikan berat badan. Keunggulannya: dosis sekali sehari, aman, nyaman digunakan, dan cocok untuk pasien lanjut usia atau pasien dengan gangguan ginjal. Namun, kemampuan menurunkan A1C lebih rendah dibandingkan golongan lain, dan harganya relatif mahal (Dipiro *et al* ., 2023).

Secara umum, DPP-4 inhibitor dapat ditoleransi dengan baik dan jarang menimbulkan efek samping. Efek samping yang paling sering dilaporkan berupa sakit kepala, hidung tersumbat atau berair, serta infeksi saluran pernapasan atas. Meskipun jarang, penggunaan obat ini juga dikaitkan dengan risiko pankreatitis, nyeri sendi berat, dan gagal jantung, terutama pada penggunaan saxagliptin dan alogliptin pada pasien dengan riwayat penyakit jantung atau gangguan ginjal. Oleh karena itu, pemantauan kondisi pasien tetap diperlukan selama terapi, dan beberapa jenis DPP-4 inhibitor memerlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (Dipiro *et al* ., 2023).

5. Thiazolidinediones (TZD)

Thiazolidinedione (TZD) merupakan golongan obat antidiabetes oral yang terdiri atas pioglitazone dan rosiglitazone. Obat ini bekerja dengan mengaktifkan reseptor Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma (PPAR- γ), yang berperan dalam mengatur metabolisme glukosa dan lemak. Aktivasi reseptor tersebut meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan otot, hati, dan jaringan lemak sehingga glukosa lebih mudah masuk ke dalam sel dan kadar glukosa darah menurun. Selain itu, TZD juga membantu menurunkan kadar asam lemak bebas, meningkatkan kadar adiponektin yang berperan dalam meningkatkan sensitivitas insulin, serta mengurangi proses peradangan. Efek penurunan glukosa darah tergolong cukup kuat, dengan penurunan HbA1c sekitar 1–1,5%, meskipun efek maksimalnya baru terlihat setelah penggunaan selama 3–4 bulan. Oleh karena itu, TZD umumnya digunakan sebagai terapi lini kedua atau ketiga, terutama pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang mengalami resistensi insulin atau membutuhkan obat dengan risiko hipoglikemia yang rendah (Dipiro *et al.* , 2023).

Meskipun efektif, penggunaan TZD perlu mempertimbangkan efek sampingnya. Efek yang paling sering terjadi adalah peningkatan berat badan, retensi cairan (edema), dan risiko memburuknya gagal jantung, sehingga obat ini tidak dianjurkan pada pasien dengan gagal jantung sedang hingga berat. Selain itu, penggunaan jangka panjang dapat meningkatkan risiko patah tulang, terutama pada wanita pascamenopause, dan pioglitazone juga dikaitkan dengan kemungkinan peningkatan risiko kanker kandung kemih pada penggunaan jangka panjang, meskipun

bukti ilmiahnya masih belum konsisten. Pioglitazone diberikan dengan dosis awal 15 mg sekali sehari hingga dosis maksimum 45 mg/hari, sedangkan rosiglitazone dimulai dengan dosis 2 mg sekali sehari hingga maksimum 8 mg/hari. Untuk mengurangi risiko efek samping, penggunaan dosis efektif terendah tetap dianjurkan serta perlu dilakukan pemantauan terhadap berat badan, edema, dan fungsi jantung selama terapi. (Dipiro *et al.*, 2023).

6. Sulfonilurea

Sulfonilurea merupakan golongan obat antidiabetes oral yang bekerja dengan merangsang sel β pankreas untuk meningkatkan sekresi insulin. Obat ini bekerja dengan menutup kanal kalium (K^+) pada sel β pankreas sehingga terjadi peningkatan masuknya ion kalsium (Ca^{2+}), yang kemudian memicu pelepasan insulin. Insulin yang dihasilkan membantu menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan pengambilan glukosa oleh jaringan serta mengurangi produksi glukosa di hati. Sulfonilurea dibagi menjadi generasi pertama dan generasi kedua, namun saat ini generasi kedua, seperti glibenklamid (glyburide), glipizide, dan glimepiride, lebih sering digunakan karena lebih kuat dan memiliki efek samping yang lebih sedikit. Obat ini memiliki efektivitas tinggi dengan kemampuan menurunkan kadar HbA1c sekitar 1,5–2%, sehingga banyak digunakan sebagai terapi diabetes melitus tipe 2, terutama karena harganya relatif murah dan tersedia dalam bentuk oral (Dipiro *et al.*, 2023).

Meskipun efektif, penggunaan sulfonilurea memiliki beberapa keterbatasan. Efek samping yang paling sering terjadi adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan, terutama pada pasien lanjut usia, penderita gangguan ginjal, atau pasien yang

melewatkan waktu makan. Selain itu, efektivitas sulfonilurea dapat menurun setelah penggunaan jangka panjang karena kemampuan sel β pankreas dalam mensekresikan insulin semakin berkurang. Oleh karena itu, dosis perlu disesuaikan secara bertahap berdasarkan kadar glukosa darah, dan penggunaan obat ini harus dilakukan dengan hati-hati pada kelompok yang berisiko mengalami hipoglikemia. Di antara golongan sulfonilurea, glipizide dianggap memiliki risiko hipoglikemia yang lebih rendah sehingga lebih aman digunakan pada pasien usia lanjut atau dengan gangguan fungsi ginjal (Dipiro *et al* , 2023).

2.3 Agen Diabetagonik

2.3.1 Aloksan

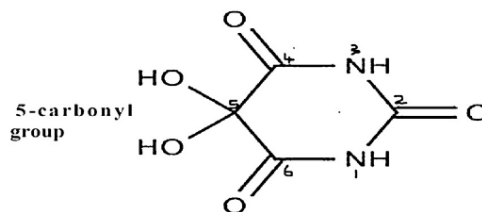


Fig. 1 – Chemical structure of alloxan.

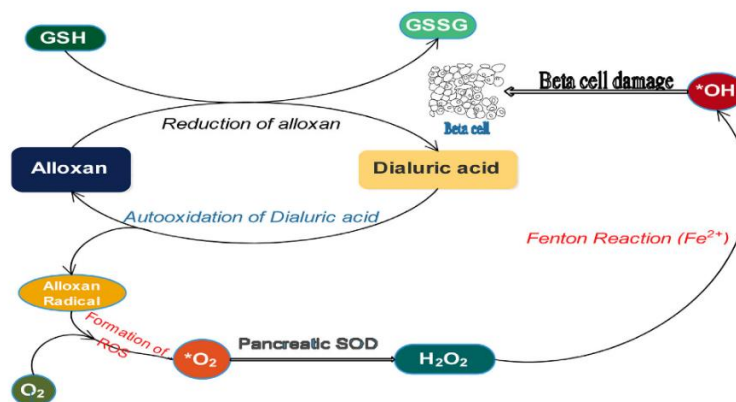
Gambar 3. Struktur Kimia Aloksan

(Ighodaro *et al* ., 2017)

Diabetes yang diinduksi aloksan merupakan model diabetes melitus dependen insulin yang banyak digunakan pada penelitian eksperimental. Model ini diperoleh melalui pemberian aloksan pada hewan coba, seperti mencit, tikus, kelinci, monyet, kucing, dan anjing. Aloksan dapat diberikan melalui beberapa rute, yaitu

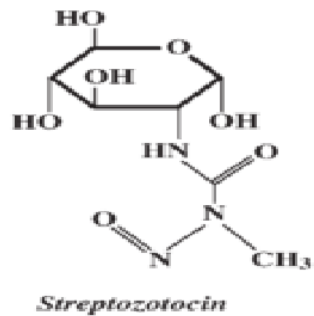
intraperitoneal, intravena, atau subkutan, dengan pemberian secara intraperitoneal paling sering digunakan. Dosis aloksan yang digunakan bervariasi antara 90–200 mg/kgBB, sedangkan dosis 150 mg/kgBB merupakan dosis yang paling umum digunakan untuk menginduksi diabetes. Pemilihan dosis dipengaruhi oleh jenis hewan, rute pemberian, dan kondisi nutrisi hewan uji (Ighodaro *et al.* , 2017).

Aloksan menginduksi diabetes dengan merusak sebagian sel β pankreas, sehingga produksi dan sekresi insulin menurun. Kerusakan tersebut terjadi melalui dua mekanisme utama, yaitu menghambat sekresi insulin yang dipicu oleh glukosa dan meningkatkan pembentukan reactive oxygen species (ROS) yang menyebabkan stres oksidatif serta nekrosis selektif pada sel β pankreas. Selain itu, aloksan menghambat aktivitas enzim glukokinase yang berperan sebagai sensor glukosa pada sel β pankreas. Kombinasi mekanisme tersebut mengakibatkan berkurangnya produksi insulin dan meningkatnya kadar glukosa darah, sehingga menciptakan kondisi yang menyerupai diabetes melitus tipe 1 pada hewan percobaan (Ighodaro *et al.* , 2017)



Gambar 4. Mekanisme Kerja Aloksan
(Ighodaro *et al.* , 2017).

2.3.2 Streptozotocin (STZ)



Gambar 5. Struktur Kimia Streptozotocin (STZ)

(Kamal *et al.* , 2017)

Streptozotocin (STZ) merupakan senyawa diabetogenik yang pertama kali ditemukan pada tahun 1959 sebagai antibiotik alami yang dihasilkan oleh *Streptomyces achromogenes*. Beberapa tahun kemudian diketahui bahwa STZ memiliki sifat toksik yang sangat spesifik terhadap sel β pankreas sehingga banyak digunakan sebagai agen penginduksi diabetes pada hewan percobaan. Struktur STZ terdiri atas gugus glukopiranosida dan nitrosourea. Gugus glukopiranosida memungkinkan STZ masuk ke dalam sel β pankreas melalui transporter glukosa tipe 2 (GLUT2), sedangkan gugus nitrosourea berperan dalam merusak sel β pankreas. Setelah diberikan secara intraperitoneal atau intravena, STZ cepat diserap, memiliki waktu paruh sekitar 5–7 menit, kemudian sebagian besar dieliminasi melalui ginjal dan diekskresikan bersama urine (Ghasemi & Jeddi, 2023)

Kerusakan sel β pankreas akibat STZ terjadi secara cepat dan bersifat permanen. Setelah memasuki sel β melalui GLUT2, STZ menyebabkan kerusakan DNA, menurunkan kadar NAD^+ sehingga menghambat produksi energi sel, meningkatkan pembentukan radikal bebas (reactive oxygen species/ROS), serta merangsang produksi nitric oxide (NO). Kombinasi mekanisme tersebut memicu apoptosis dan nekrosis sel β pankreas sehingga produksi insulin menurun drastis. Akibatnya, kadar glukosa darah meningkat dan terbentuk kondisi hiperglikemia yang menyerupai diabetes melitus. Pada hewan coba, respons glukosa darah setelah pemberian STZ umumnya berlangsung dalam tiga fase, yaitu hiperglikemia sementara beberapa jam setelah injeksi, diikuti hipoglikemia sementara akibat pelepasan insulin dari sel β yang mengalami kerusakan, kemudian berkembang menjadi hiperglikemia menetap dalam waktu sekitar 24 jam. Kondisi ini disertai penurunan kadar insulin, poliuria, glikosuria, dan menjadi dasar penggunaan STZ sebagai model diabetes eksperimental (Ghasemi & Jeddi, 2023)

2.4 Metode Ekstraksi

Ekstraksi adalah proses memisahkan senyawa aktif yang dapat larut dengan memakai pelarut cair tertentu dari bahan simplisia. Simplisia sendiri merupakan bahan alami yang berasal dari tumbuhan, hewan, atau mineral yang belum mengalami pengolahan, kecuali pengeringan. Proses pengeringan dilakukan agar bahan lebih awet dan mudah digunakan. Simplisia sering dijadikan bahan utama dalam pembuatan ekstrak. Secara umum, metode ekstraksi dibagi menjadi dua sesuai suhu yang

digunakan, yaitu metode dingin dan metode panas. Metode dingin mencakup maserasi dan perkolasi, sedangkan metode panas meliputi refluks, soxhletasi, infusa, dekokta, destilasi, dan digesti. Selain itu, terdapat juga metode ekstraksi modern seperti ekstraksi dengan bantuan sentrifugasi, fluida superkritis, dan ultrasonik (sonikasi) (Triyanti *et al.*., 2025). Berikut jenis jenis ekstraksi:

a. Maserasi

Maserasi adalah metode ekstraksi sederhana yang paling sering digunakan karena dapat diterapkan pada skala kecil maupun skala industri. Pada metode ini, serbuk tanaman dicampurkan dengan pelarut yang sesuai dalam wadah inert yang tertutup rapat pada suhu kamar. Proses ekstraksi berlangsung hingga tercapai kesetimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dan dalam sel tanaman. Setelah keseimbangan tercapai, proses dihentikan dan pelarut dipisahkan dari sampel melalui penyaringan. Metode ini memiliki beberapa kelemahan, seperti waktu ekstraksi yang cukup lama, penggunaan pelarut yang relatif banyak, kemungkinan hilangnya sebagian senyawa, serta beberapa senyawa yang sulit terekstraksi pada suhu kamar. Namun, maserasi tetap bermanfaat karena dapat mencegah kerusakan senyawa yang bersifat termolabil selama proses ekstraksi (Wahyuningsih *et al.*, 2024).

b. Perkolasi

Perkolasi adalah metode ekstraksi yang dilakukan dengan mengalirkan pelarut melalui serbuk simplisia yang sebelumnya telah dibasahi. Pelarut dialirkan dari bagian atas menuju ke bawah, melintasi serbuk simplisia, sehingga senyawa aktif dalam sel-

sel tanaman dapat larut hingga kondisi jenuh. Proses perkolasi biasanya dilakukan pada suhu ruang (sekitar 30°C) untuk meningkatkan efisiensi ekstraksi, mengurangi penggunaan energi, serta menjaga suhu tetap stabil. Suhu yang terkontrol membantu meningkatkan kelarutan senyawa aktif dalam pelarut sehingga rendemen yang diperoleh menjadi lebih optimal. Langkah kerja perkolasi dimulai dengan menyiapkan kapas dan kertas saring pada dasar alat perkolator. Serbuk simplisia sebanyak 400 g yang telah dicampur dengan 1.600 mL metanol dimaserasi terlebih dahulu selama 1 jam pada suhu ruang (20–25°C). Selanjutnya, campuran dimasukkan ke dalam tabung alas bulat, dan gelas beker diletakkan di bawahnya. Kran kemudian dibuka perlahan sehingga pelarut dapat mengalir dari atas ke bawah melalui simplisia, melarutkan senyawa aktif hingga jenuh. Perkolat yang keluar dikumpulkan, kemudian diuapkan menggunakan penangas air hingga diperoleh ekstrak kental (Wahyuningsih *et al* ., 2024).

c. Soxhletasi

Metode soxhletasi dilakukan dengan menempatkan sampel ke dalam kertas saring, kemudian meletakkannya di antara labu pemanas dan kondensor. Pelarut yang sesuai dimasukkan ke dalam labu, lalu proses pemanasan diatur pada suhu di bawah titik refluks. Keunggulan metode soxhlet adalah proses ekstraksinya berlangsung secara kontinu, penggunaan pelarut lebih efisien, dan waktu ekstraksi relatif singkat. Namun, metode ini juga memiliki kekurangan, yaitu senyawa yang bersifat termolabil

dapat terdegradasi karena ekstrak terus-menerus berada pada suhu mendekati titik didih (Wahyuningsih *et al.* , 2024).

d. Refluks

Refluks merupakan metode ekstraksi yang menggunakan proses distilasi berulang, di mana pelarut dipanaskan hingga menguap, kemudian dikondensasikan kembali menjadi cair dan dialirkan kembali ke dalam labu ekstraksi. Teknik ini cocok untuk mengekstraksi senyawa fitokimia yang tahan panas, seperti yang terdapat pada umbi-umbian dan kacang-kacangan. Metode refluks memiliki kemiripan dengan soxhlet, namun perbedaannya adalah pada refluks, simplisia dicampur langsung dengan pelarut di dalam labu ekstraksi (Arrofiqi *et al.*, 2024).

e. Digesti

Digesti adalah metode maserasi yang dilakukan pada suhu sekitar 40°C dengan pengadukan terus-menerus. Teknik ini cocok digunakan untuk mengekstraksi senyawa aktif yang tahan terhadap pemanasan ringan. Proses digesti dapat diibaratkan seperti menyeduh teh, dan efektif untuk mengambil senyawa yang memang membutuhkan panas rendah agar dapat terekstraksi dengan baik (Arrofiqi *et al.* , 2024).

f. Infusa

Infusa merupakan metode ekstraksi yang dilakukan melalui proses pemanasan menggunakan pelarut air dengan tujuan memperoleh senyawa aktif yang bersifat polar secara optimal. Pembuatan infusa dilakukan dengan cara menyari simplisia dalam air pada suhu 90 °C selama 15 menit. Infusa menghasilkan larutan encer yang

mengandung komponen aktif dari bahan obat yang mudah larut seperti bunga, daun, dan batang (Hasanah et al., 2023). Infusa merupakan metode ekstraksi dengan cara merendam simplisia dalam air panas selama waktu yang relatif singkat. Namun, metode ini tidak efektif untuk mengekstraksi senyawa yang bersifat hidrofobik seperti alkaloid, resin, dan lipid (Arrofiqi *et al.*., 2024).

g. Dekokta

Dekokta adalah metode ekstraksi dengan merebus simplisia dalam air hingga volume airnya berkurang. Teknik ini umumnya digunakan untuk mengekstraksi bahan yang keras, seperti biji, akar, dan kulit batang, yang tidak memiliki senyawa aromatik mudah menguap. Dekokta mirip dengan infusa, tetapi pada dekokta penyaringan dilakukan saat kondisi masih panas dan menggunakan wadah terbuka (Arrofiqi *et al.*., 2024).